

## 糖尿病のケトン体代謝

特に長期管理下におかれた good 又は fair  
control 症例における norepinephrine  
並びに hydrocortisone 注入の作用

東京女子医科大学内科学教室 (主任 鎮目和夫教授)

大学院学生 若 月 雅 子  
ワカ ツキ マサ コ

(受付 昭和50年3月10日)

**Metabolism of Ketone Body in Diabetic Subjects**  
**The effects of norepinephrine and hydrocortisone infusion in diabetics**  
**treated long in good- or fair-controlled state.**

**Masako WAKATSUKI, M.D.**

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)  
Tokyo Women's Medical College

Diabetic microangiopathies, especially diabetic retinopathy or nephropathy, often develop, even if diabetic subjects are treated and kept in good-controlled state. This findings suggests there would be still some metabolic abnormalities in such diabetic patients.

In order to investigate, the metabolism of ketone bodies and fatty acids in such patients, 73 diabetics (male 44, female 29) and 12 healthy subjects (male 9, female 3) were studied. They were within 10% of their ideal body weight, and the diabetics were kept in good or fair state for longer than 6 months before these studies.

7  $\mu$ g/kg norepinephrine (NE) in 200 ml saline were infused for 90 minutes, and blood samples were collected from the antecubital vein every 15 minutes.

1 mg/kg hydrocortisone in saline (0.2 mg/ml) was infused for 120 minutes, and blood sample were drawn at 0, 30, 60, 120, 180 and 240 minutes from the start of infusion. Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ -HB), serum FFA (FFA), immunoreactive insulin (IRI), blood sugar (BS) and cortisol (FK) were measured.

The results were as follows.

- 1) Fasting levels of  $\beta$ -HB and FFA in diabetics were higher than those in normal subjects, each  $0.19 \pm 0.02$  mM vs  $0.06 \pm 0.01$  mM,  $850 \pm 36$  mEq/L vs  $660 \pm 38$  mEq/L, respectively.
- 2) During 90 minutes of NE infusion, diabetic subjects showed significantly greater  $\beta$ -HB elevation than normal ones.

Among diabetics, fair-controlled group (antidiabetic drug group) showed higher  $\beta$ -HB than that of good-controlled group (diet and antidiabetic drug group). The greatest increase of  $\beta$ -HB was observed in insulin-dependent diabetics. FFA showed nearly same pattern as  $\beta$ -HB, but the changes of  $\beta$ -HB correlated better with diabetic grades judged from fasting blood sugar level than those of FFA.

3) In FK infusion,  $\beta$ -HB and FFA also increased higher in diabetics compared with those in normals, but the degree of increase was less than those in NE infusion.

Those findings suggest, there would be still some derangement in ketone body and fatty acid metabolism even if diabetics are treated and kept in good state, and the control of diabetic subjects should be performed not only from blood sugar but from ketone body or fat metabolism.

## I. 緒 言

糖尿病においては糖代謝障害とともに脂質ケトン体代謝異常が存在し<sup>1)2)</sup>, 比較的コントロールを良好に保っている糖尿病患者においても, 血中脂質およびケトン体が高値を示す事が知られている<sup>3)</sup>.

現在, 外来糖尿病患者の管理は, 主として早期空腹時血糖値を参考にして行われているが, 比較的長期間コントロール良好に保つた症例においても糖尿病性網膜症<sup>4)</sup>, 腎症<sup>5)</sup>等のいわゆる糖尿病性合併症が発症し, 糖尿病代謝異常が完全に正常化していない事を示唆しており, 糖尿病患者の管理上重大な問題となつている. 先に Blackard<sup>6)</sup>坂本<sup>7)</sup>, Willms<sup>8)</sup> らにより糖尿病患者および正常者の norepinephrine (以下 NE と略す) 負荷による脂質ケトン体代謝についての研究が報告され, 糖尿病患者においてはこれらの代謝異常が存在することが指摘されているが, 糖尿病患者の長期外来コントロール状態において, 脂質並びにケトン体代謝の面より詳細に検討した成績はきわめて少ない.

今回著者は, 当内科糖尿病専門外来において, 長期間管理を行なっている糖尿病患者を, 脂質ケトン体代謝の面より検討する目的で, 食前血糖値より見て good control (以下 GC), fair control (以下 FC) の症例につき, NE および hydrocortisone hemisuccinate (以下 FK) を持続注入し, 糖尿病コントロール並びに健常者との差, 治療による相違等を, 血中遊離脂酸 (以下 FFA),  $\beta$ -ヒ

ドロオキシン酪酸 (以下  $\beta$ -HB) を中心に比較検討した.

## II. 対象並びに方法

対象は, 東京女子医科大学内科糖尿病専門外来に通院する糖尿病患者で, 標準体重 $\pm 10\%$ 以内の22~69才の73名 (男44名, 女29名) である. 標準体重は (身長 (cm) - 100)  $\times 0.9$ kg の式より計算した. 検査施行にあたり, 肝硬変症, 肝腫大, その他血清トランスアミナーゼの異常を認める者<sup>9)</sup>, 高度の高血圧症, 腎機能障害および諸種内分泌疾患の合併のあるものは除外した.

正常者は23~48才の標準体重 $\pm 10\%$ 以内で, 耐糖能障害および内分泌疾患の無い健康と思われる者12名 (男9名, 女3名) につき施行した.

糖尿病のコントロール判定にあたり<sup>10)</sup>, GC とは, 検査施行前6カ月以上の期間に5回以上採取した早朝空腹時血糖値の80%以上が140mg/dl以下 (Hagedorn Jensen 法) のもの, FC とは, 同様に空腹時血糖値の50%以上が180mg/dl以上のものを poor control (以下 PC) とし, GC および PC を除いたものとした.

方法: NE 注入試験は, 早朝空腹時に NE 7  $\mu$ g/kg を 200ml の生理食塩水に混じり90分間に亘り注入し, 他側肘静脈より 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90分に採血, FK 注入試験では, 早朝空腹時に 1 mg/kg の FK を, 0.2mg/ml の濃度で生理食塩水に溶解し, 120分間に亘り注入, 0, 30, 60, 120, 180, 240分に他側肘静脈より採血し, 血糖, 血中 FFA,  $\beta$ -HB, 並びにインスリン治療者以外の症例では, 血清 IRI, FK 注入の一部では血漿コルチゾールを測定した.

血糖は血清につき Hagedorn-Jensen 法<sup>11)</sup>, 血清 FFA は Novak 法<sup>12)</sup>, 血清 IRI は Radioimmunoassay による2抗体法<sup>13)</sup>,  $\beta$ -HB は静脈血につき酵素法<sup>14)15)</sup>, 血漿コル

表1 正常者および糖尿病患者における空腹時 BS,  $\beta$ -HB, FFA, IRI の比較

		BS (mg/dl) mean $\pm$ SE	$\beta$ -HB (mM/L) mean $\pm$ SE	FFA (mEq/L) mean $\pm$ SE	IRI ( $\mu$ U/ml) mean $\pm$ SE
正 常 者 (12)		75 $\pm$ 5	0.06 $\pm$ 0.01	660 $\pm$ 38	16 $\pm$ 3
糖 尿 病 患 者 (73)		125 $\pm$ 4	0.19 $\pm$ 0.02	850 $\pm$ 36	—
G C	食 事 療 法 者 (16)	99 $\pm$ 6	0.07 $\pm$ 0.00	730 $\pm$ 45	17 $\pm$ 2
	内 服 薬 治 療 (20)	109 $\pm$ 6	0.17 $\pm$ 0.04	740 $\pm$ 60	18 $\pm$ 4
	インスリン治療 (9)	127 $\pm$ 9	0.43 $\pm$ 0.08	1110 $\pm$ 87	—
F C	内 服 薬 治 療 (19)	144 $\pm$ 7	0.14 $\pm$ 0.02	980 $\pm$ 76	12 $\pm$ 2
	インスリン治療 (9)	153 $\pm$ 8	0.24 $\pm$ 0.06	990 $\pm$ 92	—

チゾールは蛍光法<sup>16)</sup>によつた。

III. 成 績

1) 正常者12名の負荷前血中  $\beta$ -HB の平均値は  $0.06 \pm 0.01$  mM, FFA は  $660 \pm 38$  mEq/l であり, 糖尿病患者73名の  $\beta$ -HB は  $0.19 \pm 0.02$  mM, FFA は  $850 \pm 36$  mEq/l と糖尿病患者は正常者より高値を示した. ( $\beta$ -HB  $P < 0.05$ , FFA  $0.05 < P < 0.1$ ).

2) NE 注入: NE  $7 \mu$ g/kg を90分に亘り注入すると, 血中  $\beta$ -HB の変化は (図1) 正常者では

負荷前  $0.05 \pm 0.01$  mM であり, 以後ほとんど変化せず90分で  $0.11 \pm 0.05$  mM とわずかに上昇した. 糖尿病 G C 内服薬食事治療群では, 負荷前値は正常よりわずかに高値で  $0.09 \pm 0.01$  mM であつたが, NE 注入後15分より増加がみられ, 75分で最高値  $0.34 \pm 0.06$  mM と有意の上昇を示した. 糖尿病 F C 内服薬治療者では負荷前値  $0.14 \pm 0.03$  mM で, 以後徐々に上昇し, 最高値は75分で  $0.54 \pm 0.10$  mM となつた ( $P < 0.01$ ). インスリン治療者

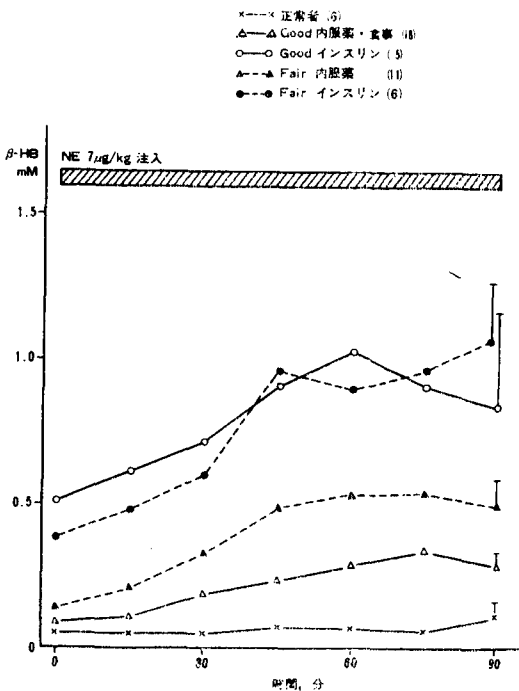


図1  $\beta$ -HB の変化 (Norepinephrine 注入)

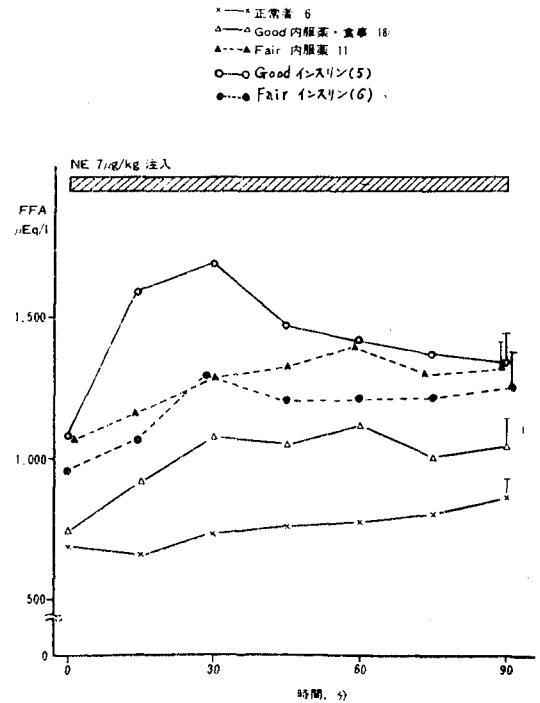


図2 FFA の変化 (Norepinephrine 注入)

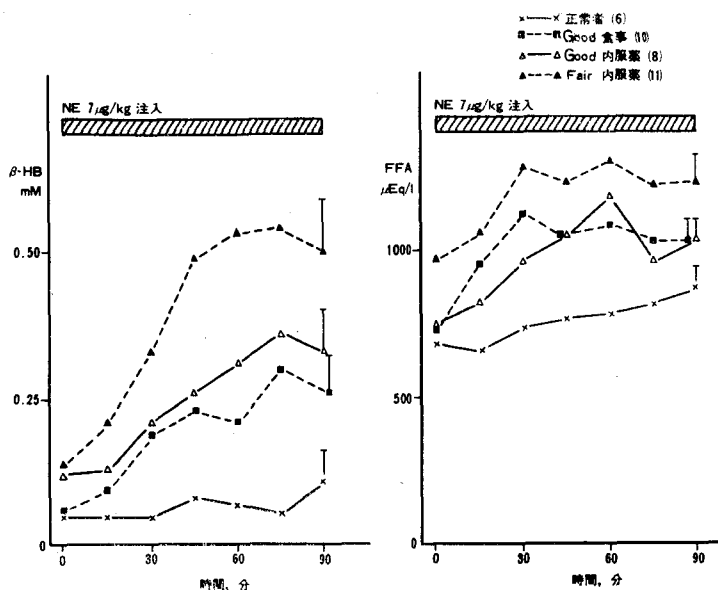


図3 食事療法および内服薬使用者における比較 (Norepinephrine 注入)

ではGC, FCとも負荷前値より高値を示し, 負荷後の上昇も著明であつたが, GCおよびFC両群間の差は明らかでは無かつた。

血中FFAの変化に関しては(図2)正常者の負荷前値は  $690 \pm 62 \text{mEq/l}$  であり, 負荷後30分よりわずかに増加し, 90分で  $870 \pm 100 \text{mEq/l}$  となつた。糖尿病GC内服薬食事治療群では, 負荷前値は  $740 \pm 56 \text{mEq/l}$  であり, 負荷後15分より急激に上昇し30分で  $1080 \pm 110 \text{mEq/l}$  となり, その後ほぼ同値を示した。FC内服およびGCインスリン, FCインスリン治療者は各々負荷前値  $970 \pm 100 \text{mEq/l}$ ,  $750 \pm 100 \text{mEq/l}$ ,  $970 \pm 120 \text{mEq/l}$  とより高値を示した。

次に食事療法単独と内服薬治療者とを比較してみると,  $\beta$ -HBは(図3左)食事療法単独でGCのものにおいては負荷前値はほぼ正常者と同値で  $0.06 \pm 0.01 \text{mM}$  であるのに比し, 負荷後徐々に上昇し, 75分で最高値  $0.3 \pm 0.07 \text{mM}$  となり, 正常者に比し有意では無いが高反応を示した ( $0.1 > P > 0.05$ )。

FFAの変化(図3右)については, 糖尿病患者は正常者に比し高値を示したが, 食事療法のみ

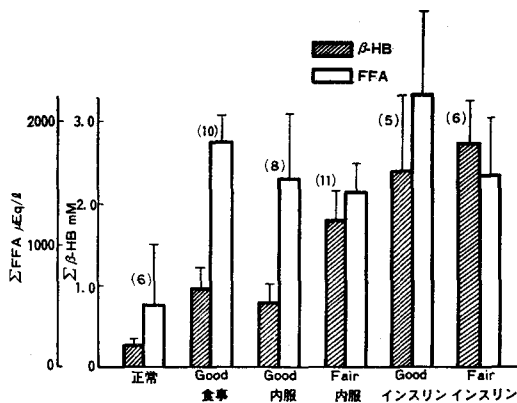


図4 Norepinephrine 注入

でGCの者とGC内服薬治療者はほぼ同値であり, 一方, FC内服薬治療者はやや高値を示した。

次にNE負荷時の負荷後各時刻における $\beta$ -HBおよびFFAの濃度より負荷前値を減じたものの総和を各々 $\Sigma \beta\text{-HB}$ ,  $\Sigma \text{FFA}$ とし, 各グループを比較してみると(図4), 正常者では $\Sigma \beta\text{-HB}$ ,  $\Sigma \text{FFA}$ とも低値を示し, 糖尿病患者においてはいずれのグループも高値を示した。 $\Sigma \beta\text{-HB}$ を糖尿病

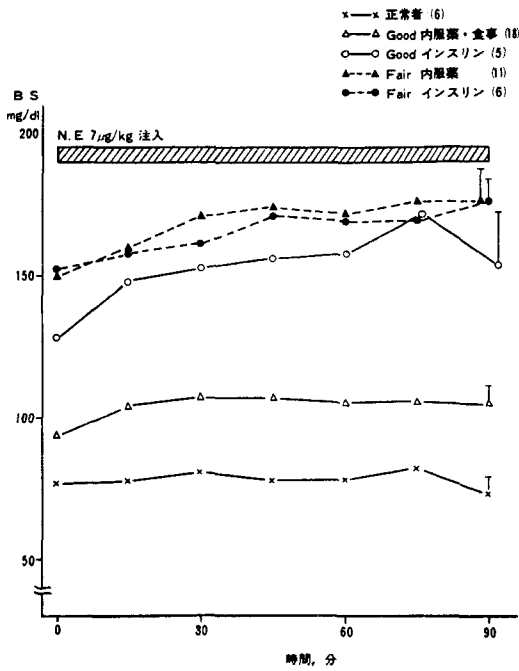


図5. 血糖の変化 (Norepinephrine 注入)

各群で比較してみると、内服薬食事治療のものでは  $G C < F C$  であり ( $P < 0.05$ )、インスリン治療者はより高値を示した。ΣFFA は糖尿病患者は正

常者より高値を示したが、治療又はコントロールによる差はみられなかった。

血糖は (図5)、正常者においてはほぼ不変であったが、糖尿病患者では20~30mg/dlの上昇を示した。またIRIについては著変を認めなかった (図6)。

3) FK 注入: FK 1 mg/kg の120分間持続注入による負荷後4時間までの血中FKの変化は、注入前値  $9 \pm 1 \mu\text{g/dl}$  で、注入後徐々に増加し、注入終了時120分で最高値  $33 \pm 2 \mu\text{g/dl}$  に達し、以後減少した (図7)。

血中β-HB値は (図7)、正常者においては負荷前値  $0.07 \pm 0.02 \text{mM}$  であり、120分後わずかに上昇し、以後徐々に増加し240分で  $0.29 \pm 0.07 \text{mM}$  となった。GC内服薬食事療法群、FC内服薬群はほぼ同値を示し、正常者よりやや高値であり、インスリン治療者ではこれらの群より高値を示したが、GC、FC間で有意の差は見られなかった。

FFAについては (図8)、糖尿病患者は正常者に比し高値ではあるが、糖尿病各群間では類似の反応を示した。

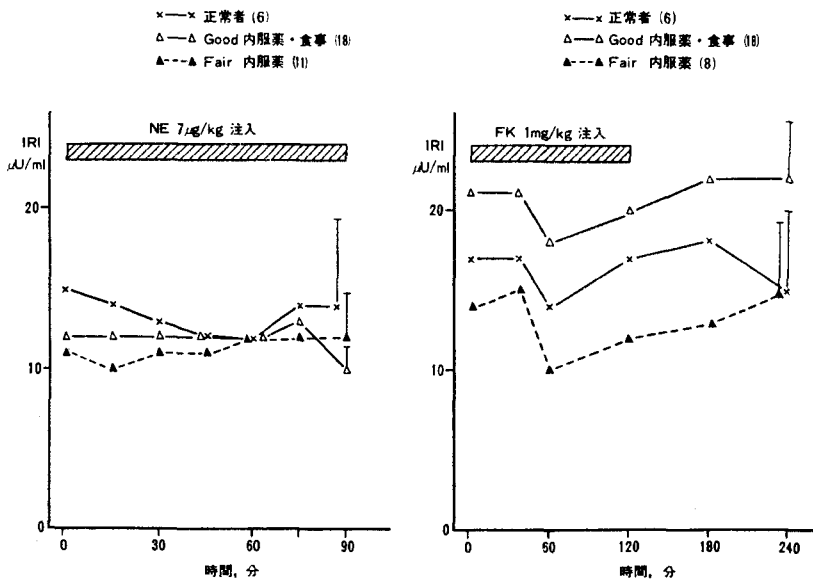


図6. IRIの変化

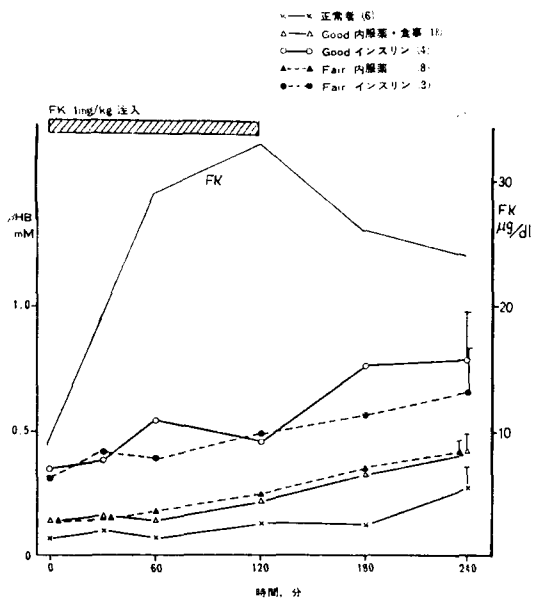


図7.  $\beta$ -HB の変化 (Hydrocortisone 注入)

これをG C食事療法単独群およびG C内服薬、F C内服薬使用者について血中  $\beta$ -HBおよびF F Aについて比較してみると (図9),  $\beta$ -HB に関しては食事療法のみでG Cのものは負荷後60分ま

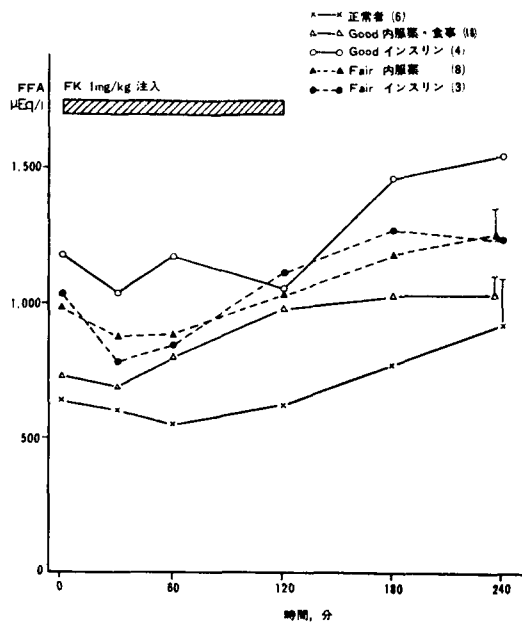


図8. F F A の変化 (Hydrocortisone 注入)

では正常者とほぼ同値で $0.08 \pm 0.01$ mM であるが、120分では $0.20 \pm 0.07$ mM と上昇した。

内服薬治療者はG C、F C共に正常者および食事療法単独のものに比し高反応を示したが、両群

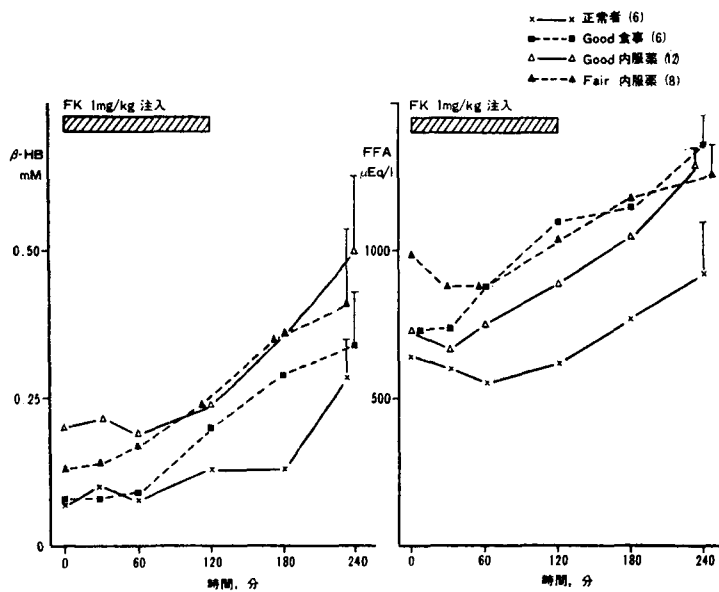


図9. 食事療法および内服薬使用における比較 (Hydrocortisone 注入)

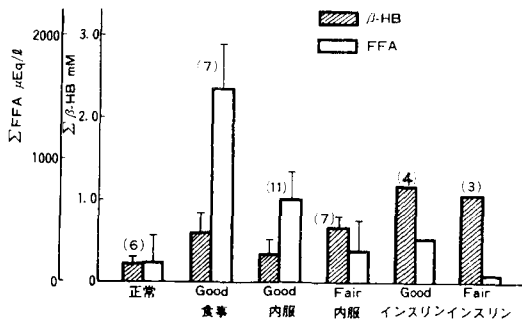


図10. Hydrocortisone 注入

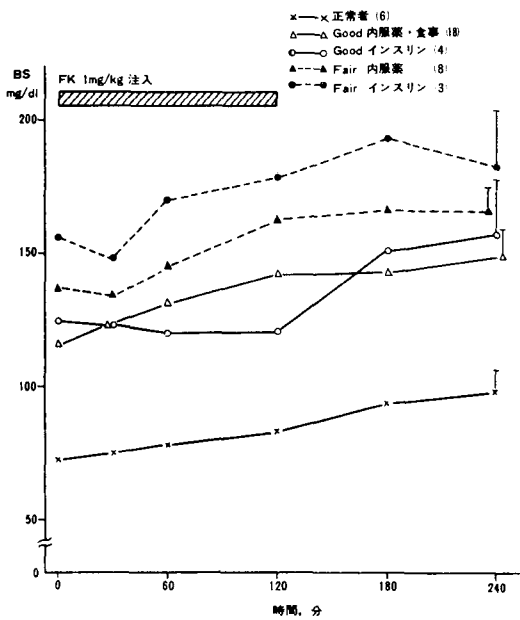


図11. 血糖の変化 (Hydrocortisone 注入)

間では有意の差は認められなかった。

そこでNE注入時と同様にして反応曲線よりFK注入時の $\Sigma\beta\text{-HB}$ および $\Sigma\text{FFA}$ を計算すると(図10),  $\Sigma\beta\text{-HB}$ については正常者は糖尿病患者の各群に比して低値を示した。糖尿病各グループ間では、インスリン治療者が他群に比しやや高値を示した。FFAについては一定の傾向は認められなかった。

血糖の変化は(図11), 糖尿病各群は正常群に比し高値であり、正常者およびGC内服薬食事療法群、FC内服薬治療群では負荷前に比し20~30

表2 NE負荷時正常者平均値±2SDに入る症例数

治療法	症例数	割合
GC食事療法者	6/10	60.0%
GC内服薬治療者	3/8	37.5
GCインスリン治療者	1/5	20.0
FC食事療法者	3/11	27.3
FCインスリン治療者	0/6	0

mg/dlの上昇を示し、FCインスリン治療群では40mg/dlの上昇を見、各グループとも類似の反応を呈した。

4) そこで外来通院中の糖尿病患者中どのくらいの割合のものがケトン体の面より見て正常者の範囲に属するか否かを検討すると、NE負荷時 $\beta\text{-HB}$ の変化が、正常者の平均値±2SDの範囲内に全部入る糖尿病患者は(表2), NE負荷を行なった糖尿病患者40名中13名であり、この内訳はGC食事療法単独のものは10人中6人で、GC内服薬治療群は8人中3人、GCインスリン治療者は5人中1人、FC内服薬治療者は11人中3人であり、FCインスリン治療者ではこの範囲に入る症例は無く、血糖のコントロールが良い者、又は比較的軽症糖尿病と考えられる症例は $\beta\text{-HB}$ 反応値も正常範囲に入るものが多いが、表でみるようにGC群でも正常域に入らないものが相当数存在した。

#### IV. 考 按

糖尿病患者のケトン体脂質代謝異常の存在については、種々の報告があり<sup>17)</sup>, 血中<sup>8)15)</sup>, 呼吸中<sup>18)</sup>, 尿中<sup>19)</sup>ケトン体濃度は糖尿病患者においてはコントロールされた症例においても高値を示す事が知られており、ことに糖尿病性ケトアシドーシスでは著明である<sup>17)20)</sup>。

Werkら<sup>18)</sup>は糖尿病患者および正常者の血中FFAおよびケトン体濃度を、空腹時、食後、肥満、血糖値等種々の状態時に測定し、糖尿病患者ではFFAおよびケトン体濃度が高値であり、FFAは肥満等の影響を受け、血糖コントロール状態とあまり相関しないが、ケトン体は比較的糖代

謝状態と平衡すると述べている、Blackard ら<sup>6)</sup>は正常者および未治療糖尿病患者に脂質遊離物質としてNEを持続注入し、糖尿病患者では負荷前よりFFA、ケトン体が高値を示し、負荷後著しく上昇する事、肥満者では著明にFFAが増加するにもかかわらずケトン体は低値にとどまる事を報告し、坂本<sup>7)</sup>、Willms<sup>8)</sup>らは、正常者および治療を受けている糖尿病患者に同様にNE負荷を行い、糖尿病患者の脂質並びにケトン体が異常に高値を示す事、肥満者についてもBlackardらと同様の結果を得たが、インスリン依存性糖尿病患者は、GC負荷後ケトン体が著しく高反応を示す事を報告している。

著者は東京女子医科大学内科糖尿病専門外来において治療を受けている糖尿病患者より、肥満の影響<sup>21)</sup>を除外できる標準体重±10%以内の患者の空腹時血糖値を6ヶ月間以上の長期間観察し、GC並びにFCの患者につきNEおよびFKを持続注入し、主に血中 $\beta$ -HB、FFAにつき比較検討した。本研究においても、糖尿病患者73名の負荷前 $\beta$ -HB、FFAは正常者に比し高値を示しており、これまでの報告と一致している。NE負荷により正常者ではFFA、 $\beta$ -HBはわずかに変動するのみであったのに比し、糖尿病患者では両者とも高反応を示し著しく増加した。特に $\beta$ -HBの変化は糖尿病各群で比較してみると、FC内服薬>GC内服薬>GC食事療法の順に高反応を示し、インスリン治療者を除くとコントロールと良く一致し、糖尿病の代謝状態を反映していると考えられる。

これに反してFFAの変化は、糖尿病のコントロールとは必ずしも一致せず、本研究のように肥満の影響を除いてもWerk<sup>3)</sup>らと同様の結果を得た。インスリン治療者においては、GC、FC共に血中ケトン体、FFAの高反応を認めたが、この理由としてはインスリン治療者は絶対的にインスリン不足を伴った重症例が多く、外因性インスリンを投与してもある時点でのインスリン不足の可能性、また食前値よりみてGCであつても1日の血糖変動をみると必ずしも改善されていない例もあり、またインスリン効果に伴う日内の或時刻

での低血糖によるケトosis<sup>22)</sup>等による事が考えられる。

NE負荷時 $\beta$ -HBおよびFFAの増加分を反応曲線より計算した $\Sigma\beta$ -HB、 $\Sigma$ FFAについても、糖尿病患者は高値を示していた。 $\Sigma$ FFAは血糖コントロールとの関連は明らかでは無かつたが、 $\Sigma\beta$ -HBでは血糖コントロールと良く相関し、GC、FCインスリン治療者>FC内服薬治療者>GC内服薬食事療法の順に高反応を示した。

NE注入によるFFA並びにケトン体増加は、NEの直接作用としてのFFAの増加<sup>23)24)</sup>もさる事ながら、NEのインスリン分泌抑制作用<sup>25)26)</sup>も加味していると考えられる。この観点で直接インスリン分泌に作用を有しないFKの持続注入を施行し検討を試みた<sup>27)</sup>。グルココルチコイドは末梢糖利用障害<sup>28)</sup>により細胞内の $\alpha$ -グリセロリン酸の減少をおこし、脂肪酸よりのトリグリセライド合成を低下させ、血中FFAの増加を来すと考えられており、またLinderら<sup>29)</sup>は腺摘およびアロキサン糖尿病ラットで副腎切除を行うと糖尿病状態が改善される事を報告しており、従来より糖尿病発症因子の一つと考えられている。著者のFK注入による血糖、FFA、 $\beta$ -HBの変動は前述のごとく正常者はわずかに増加したのみであつたが、糖尿病患者では正常者に比し高反応を示した。しかしNE注入に見られたような糖尿病各群での著しい相違は認められなかつた。

糖尿病における脂質、ケトン体代謝異常<sup>7)17)81)</sup>は、インスリンの相対的又は絶対的不足により脂肪組織よりFFAが動員され、また血中FFAのエステル化障害より、血中FFAが上昇し肝へのFFAの供給増加、 $\beta$ -酸化の亢進、オキサロ酢酸の不足によるTCAサイクルの不活性化によりアセチルCoAが増加し、ケトン体新生が加速度的に起ると考えられ、本研究の成績もGCといえどもインスリン作用の不足が存在する事を示唆している。

糖尿病の代謝異常に関してインスリンの作用のみでなく他の多くのホルモンの関与が考えられているが<sup>81)82)</sup>、カテコールアミンの脂質代謝への影



響については<sup>23)</sup>~<sup>26)</sup>インスリン分泌の抑制, *adenylcyclase*, *cyclic AMP*を介したホルモン感受性リパーゼの活性上昇が考えられており, 糖尿病患者に投与すると, 正常者に比しインスリン不足に相まつてこれらの作用が強調されると考えられる. 本研究でもかかる作用の結果を示したものである.

従来より糖尿病の外来管理は主として早朝空腹時血糖値より行なっているが, 長期管理の面よりみると, NE注入のケトン体変化は比較的良好にコントロール状態を表明しており, 食事療法のみでGCのものでもケトン体の面よりみると約6割しか正常平均値±2SDの範囲内に入つておらず, 軽度といえどもこれらの代謝異常が継続すると網膜症を始め種々の合併症を惹起する可能性が考えられ, 脂質ケトン体代謝の面からも検討する事が必要と考えられる.

#### V. 総括および結論

糖尿病専門外来の管理下にある糖尿病患者を対象とし, 従来の空腹時血糖値のみよりみた代謝異常を脂質並びにケトン体代謝の面より把握するために, 6カ月以上GCおよびFCにおかれた患者につき, NEおよびFKを持続注入し, FFA,  $\beta$ -HB, 血糖, IRIの変化を追求し, 次の結果を得た.

- 1) 糖尿病患者はGC, FC共に正常者に比し負荷前より高FFAおよび高 $\beta$ -HB血症を示し, NEおよびFK負荷により著しい増加を示した.
- 2) NE注入時の $\beta$ -HBの反応を検討すると, 正常者につづいてGC食事療法, GC内服薬治療, FC内服薬群の順に高値を呈し, インスリン治療者はGC, FCとも他群に比し $\beta$ -HBはより高値を示した.
- 3) FK注入では, 糖尿病患者は正常者に比し高FFA, 高 $\beta$ -HB反応を示したが, その差はNE負荷時にみられたほど顕著では無く, 糖尿病各群についての比較でも著しい差は認めなかつた.
- 4) NE負荷時の正常者の $\beta$ -HBの平均値±2SDの範囲内に入る症例はGCに多く, FCイン

スリン治療者では0であつた. GC食事療法のみのもので正常範囲に入らないものが4割あつた.

5) FFAは, 糖尿病患者においては高値であつたが, NE, FK注入いずれも血糖のコントロールとは必ずしも関連しなかつた.

6) 血糖は, NE負荷では, 負荷中正常者はほぼ不変, 糖尿病患者では20~30mg/dlの上昇を示した. FK負荷では20~40mg/dlの上昇を示した. IRIは, NE, FKとも著変は見られなかつた. 以上の結果より, 長期管理下にある糖尿病患者にNE並びにFK負荷を行い, 正常者に比し脂質, ケトン体代謝の異常の存在する事, 特に血糖コントロールとNE負荷時の $\beta$ -HBの変化とは比較的関連することを認めた. また比較的長期間GCの症例においても, 依然として正常者に比し脂質ケトン体の高値を認めた.

稿をを終るにあたり, 鎮目和夫教授のご校閲を深謝致します. 終始ご指導頂きました田坂仁正講師に感謝致します.

またご協力頂きました内科教室各位に感謝致します.

(本論文要旨は第16回糖尿病学会総会および第47回内分泌学会総会において報告した.)

#### 文 献

- 1) 五島雄一郎: 糖尿病と脂質代謝. 糖尿病 13 140~146 (1970)
- 2) Siperstein, M.D.: Inter-relationships of glucose and lipid metabolism. *Amer J Med* 77 685~702 (1959)
- 3) Werk, E.E. and H.C. Knowles: The blood ketone and plasma free fatty acid concentration in diabetics and normal subjects. *Diabetes* 10 22~32 (1961)
- 4) 高取悦子: 糖尿病網膜症の発生及び進展. 糖尿病 15 11~17 (1972)
- 5) 東条静夫・広瀬賢次: 糖尿病性腎症. 日本臨床 29 3018~3025 (1971)
- 6) Blackard, W.G. and Y. Omori: Blood ketone response to norepinephrine-induced free fatty acid elevation in diabetes. *Diabetes* 13 518~527 (1964)
- 7) 坂本信夫: 糖尿病肝の代謝. 糖尿病 11 289~

- 292 (1968)
- 8) **Willms, B., M. Bottcher and V. Wolters:** Relationship between fat and ketone body metabolism in obese and none obese diabetics and nondiabetics during norepinephrine infusion. *Diabetologia* **5** 88~96 (1969)
  - 9) 兼重順次・藤井 信・河野 宏・他: 肝障害時のケント体代謝. *肝臓* **15** 455~461 (1974)
  - 10) 小坂樹徳: 糖尿病の長期管理の重要性とその実際. *総合臨床* **19** 1791~1794 (1970)
  - 11) 金井 泉・金井正光: 血糖測定法 Hagedorn Jensen 臨床検査提要 第26版 金原出版 東京・京都 (1971) VII 41~44頁
  - 12) **Novak, M.:** Colorimetric ultramicromethod for the determination of free fatty acid. *J Lipid Res* **6** 115~126 (1963)
  - 13) **Morgan, C.R. and A. Lazarow:** Immunoassay of insulin. Two antibody system. *Diabetes* **12** 115~126 (1963)
  - 14) **Gibbard, S., and P.J. Watkins:** A micro-method for the enzymatic determination of D-b-Hydroxybutyrate and acetoacetate. *Clin Chim Acta* **19** 511~521 (1968)
  - 15) 熊野博之:  $\beta$ オキシ酪酸に関する研究, *糖尿病* **14** 52~60 (1971)
  - 16) **Rudd, B.T., P. Smpson and B.N. Brooke:** A new fluorometric method of plasma cortisol assay with a study of pituitary adrenal function using metyrapon. *J Endocrinol* **27** 317~325 (1963)
  - 17) **Mc Garry, J.D. and D.W. Foster:** Regulation of ketogenesis and clinical aspects of the ketotic state. *Metabolism* **21** 471~485 (1972)
  - 18) **Tassopoulos, C.N., B. Barnett and T.R. Frasen:** Breath-Acetone and blood-sugar measurements in diabetes. *Lancet* **7609** 1282~1286 (1969)
  - 19) **Wildenhoff, K.E.:** The renal excretion of acetoacetate and 3-HB during absolute fasting. *Acta Med Scand* **192** 475~479 (1972)
  - 20) 坂本信夫: ケトーシス, 糖尿病の進歩 第5集 日本糖尿病学会編 診断と治療社 東京 (1971) 92~99頁
  - 21) **Kekwick, A., G.L.S. Powan and T.M. Charlmer:** Resistance to ketogenesis in obese subject. *Lancet* 26th Dec 1157~1159 (1959)
  - 22) **Watkins, P.J., F. Gerald and J.W. Malins:** Inter-relationships of blood and ketones in Insulin-treatid Diabetes. *Br Med J* **13** 648~651 (1969)
  - 23) 井林 博・松崎 震: 内分泌腺による脂質調節 b カテコールアミン, 臨床脂質化学 原一郎・他 第一版 医学書院 東京 393~395頁
  - 24) **Riddle, M.C., W.G. Ryan and T.B. Schwartz:** Human plasma free fatty acid concentration at rest and after norepinephrin infusion. *Metabolism* **21** 1063~1072 (1972)
  - 25) **Porte, D.:** A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J Clin Invest* **46** 86~94 (1967)
  - 26) **Lerner, R.L. and D. Porte:** Epinephrine: Selective inhibition of the acute Insulin response to glucose. *J Clin Invest* **50** 2453~2457 (1971)
  - 27) **Tamm, J. und J. Bruder:** Die wirkung von cortisol, 11-Epicortisol und Predonisolon aut die Plasmakonzentrationen von Glucose, 3-HB und Acetessigsäure. *Endokrinology* **56** 178~187 (1970)
  - 28) **Mischke, W.J., S. Ebers, K.H. Boisch and J. Tamm:** The influence of intravenously administration cortisol on various parameters of fat and carbohydrate metabolism in blood plasma of human being. *Acta Endocrinol* **75** suppl 186 1~46 (1974)
  - 29) **Linder, C. and R.H. Migliorini:** Effect of adrenalectomy on adipose tissue and liver in rat with acute insulin deficiency. *Diabetes* **23** 143~150 (1974)
  - 30) **Wakil, S.J. and R. Bresseler:** Fatty acid metabolism and ketonebody formation. *Metabolism* **11** 742~749 (1962)
  - 31) **Houssay, B.A. and B. Aires:** Hormonal factors of diabetic ketosis. *Diabetes* **12** 481~489 (1963)
  - 32) **Chernick, S.S., C.M. Clark and J. Garnic, et al.:** Role of lipolytic and glucocorticoid-hormone in the development of diabetic ketosis. *Diabetes* **21** 946~954 (1972)